

Methyl Aminolevulinate 국소 광역동요법으로 치료한 기저세포암 2예

연세대학교 의과대학 피부과학교실, 중앙대학교 의과대학 피부과학교실¹,
병리과학교실², 분당서울대학교병원 피부과³

이주희 · 노용관¹ · 이혜인¹ · 김범준¹ · 김명남¹ · 송계용² · 허창훈³

Two Cases of Basal Cell Carcinomas Treated by Topical Photodynamic Therapy with Methyl Aminolevulinate

Ju Hee Lee, M.D., Yong Kwan Rho, M.D.¹, Hye In Lee, M.D.¹, Beom Joon Kim, M.D.¹,
Myeung Nam Kim, M.D.¹, Kye Yong Song, M.D.², Chang Hun Huh, M.D.³

Department of Dermatology, College of Medicine, Yonsei University, Departments of Dermatology¹ and Pathology²,
College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Seoul National University Bundang Hospital³, Seongnam, Korea

Topical photodynamic therapy (PDT) via topical 5-aminolevulinic acid (ALA) is potentially useful for the treatment of basal cell carcinoma. However, as a photosensitizer used in PDT, methyl aminolevulinate (MAL) can replace ALA, because MAL has more advantages than ALA. We treated two patients with basal cell carcinoma using MAL-PDT. Topical MAL-PDT may be a safe and effective treatment modality for basal cell carcinoma. (**Korean J Dermatol 2008;46(6):796~799**)

Key Words: Basal cell carcinoma, Methyl aminolevulinate, Photodynamic therapy

서론

최근 국내에서 가장 많이 발생하는 피부암인 기저세포암의 다양한 수술적, 비수술적 치료방법들이 제시되었고 치료 결과의 평가에 대한 연구들이 활발히 보고되었다. 기저세포암의 치료방법들로는 curettage and cautery, 수술적 절제, 냉동치료, 방사선치료, 5-FU나 imiquimod와 같은 국소제제도포 등이 있으나 암의 크기나 위치에 따라 수술이 어려운 경우가 많고 재발율이 높거나 미용적인 문제 등의 단점들을 나타내었다¹. 광역동요법은 선택적으로 흡수되는 광과민제(photosensitizer)를 표적세포에 침투시킨 후 특정 파장의 광선을 조사하여 세포내 유리산소의 생성을 유도하여 표적세포를 파괴시키는 광화학요법의 일종으로 치료시 부작용이 적고 미용효과가 뛰어나며 다발성 병변의 경우 동시 또는 반복적으로 치료가 가능하다는 장점을 갖는

다². 한편 이러한 광역동요법의 치료에 사용되는 광과민제는 여러가지 종류가 있으며 국내에서 대부분의 연구와 치료에 사용된 광과민제는 5-aminolevulinic acid (5-ALA)이다. 그러나 최근 유럽에서는 광과민제로 methyl aminolevulinic acid (MAL)를 이용한 광역동요법이 기저세포암, 광선각화증, 보웬병의 치료에 승인을 받았다³. 국내에서 기저세포암의 치료에 광과민제로 5-ALA를 이용한 광역동요법에 대한 보고는 많으나⁴ MAL을 사용하여 치료한 기저세포암에 대한 보고는 아직 없다. 저자들은 이에 MAL을 이용한 국소광역동요법으로 효과적으로 치료된 기저세포암 2예를 보고한다.

증례

증례 1

74세 남자 환자가 10년 전부터 좌측 뺨에 발생한 홍반성 궤양을 주소로 내원하였다. 내원 당시 피부 소견은 경계가 명확하지 않은 홍반성 반으로 중심부에 가파와 함께 위축성 궤양이 관찰되었고 이 병변에서 가끔씩 출혈이 동반되었다고 하였다(Fig. 1A). 병변에서 시행한 조직 생검상 진피에는 중앙종괴가 관찰되었고 이 종괴를 이루고 있는 세

<접수: 2008년 4월 7일>

교신저자: 김범준

주소: 140-757 서울시 용산구 한강로 3가 65-207

중앙대학교 용산병원 피부과

전화: 02)749-9573, Fax: 02)6459-9573

E-mail: beomjoon@unitel.co.kr

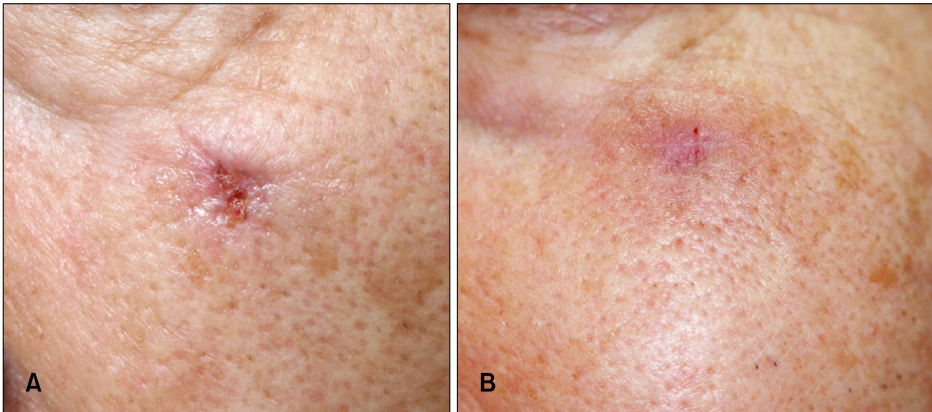


Fig. 1. Basal cell carcinoma of patient 1. (A) Erythematous scaly ulcerative lesion with crust on the left cheek before photodynamic therapy (PDT). (B) A complete clinical response except erythema is shown after 3 sessions of PDT.

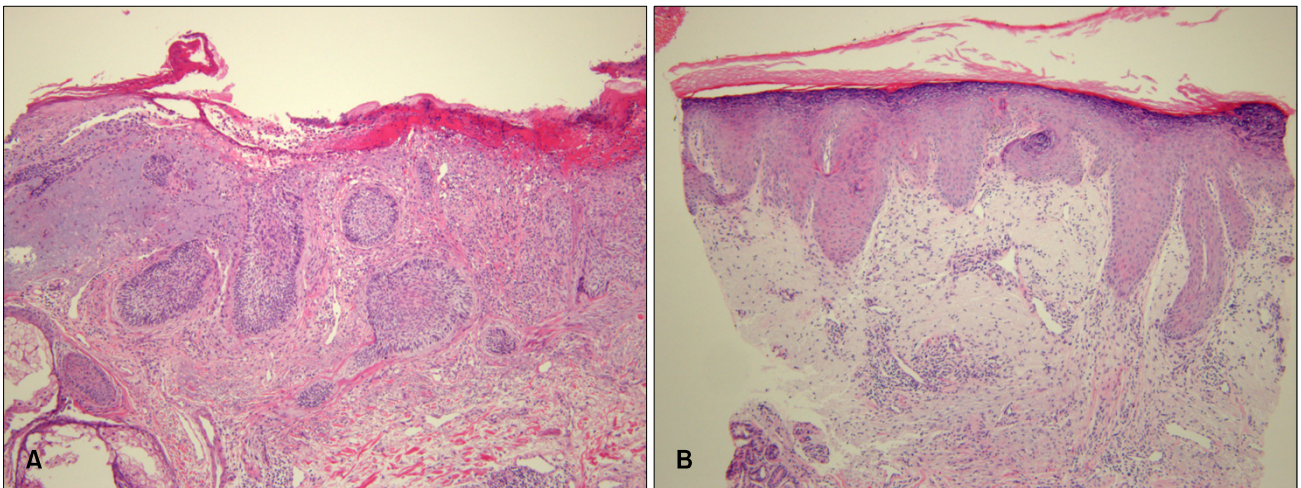


Fig. 2. Histopathologic changes. (A) Basal cell carcinoma with basaloid cells, palisading arrangement and retraction artifact is shown before PDT. (B) No tumor cells, but only dermal fibrosis, acanthosis and solar elastosis are shown after PDT (H&E stain, $\times 100$).

포는 핵이 짙고 세포질이 적은 기저양세포로서 책상배열 (palisading arrangement)을 하고 있었으며 그 주위로 공간 (lacuna)이 관찰되었다(Fig. 2A). 이상의 임상적, 병리조직학적 소견상 기저세포암으로 진단하고 치료로 국소광역동요법을 시행하였다. 먼저 치료부위를 소파기(curette)로 긁어 가피를 제거하고 MAL (Metvix[®], Galderma, France)을 주변부를 약 1 cm 이상 포함하여 도포한 후 polyurethane film (Tegaderm[®], 3M, USA)으로 밀폐하였다. 3시간 후 도포한 MAL을 제거하고 광원으로 630 nm 파장을 내는 light-emitting diodes를 사용하여 50 mm 거리에서 9분 40초 동안 광선을 조사하였다. 이 때 조사강도는 약 70~100 mW/cm²이었고 총광량은 37 J/cm²이었다. 환자는 시술하는 동안 정도의 작열감과 통증을 호소하였고 시술 후 3~4일 정도 이러한 증상은 지속되었으나 이후 호전을 보였다. 일주일 후 같은 용량으로 이와 같은 국소광역동요법을 반복하여 시행하였고 이주일 후 병변이 완전히 소실된 것 같지 않아 다시 한 번 치료를 시행하였다. 총 세 번의 치료 후

이주일째 환자는 임상적인 호전이 관찰되었고 광역동요법 후의 약간의 홍반만 관찰되었다(Fig. 1B). 이 때 시행한 조직검사소견에서는 표피의 과다각화증과 진피의 아교질섬유(collagen fiber)의 변화만이 보였으며 기존에 관찰되던 기저세포암은 관찰되지 않아 효과적으로 치료되었음을 확인할 수 있었다(Fig. 2B).

증례 2

52세 여자 환자가 6개월 전부터 우측 뺨에 발생한 홍반성 판을 주소로 내원하였다. 내원 당시 피부 소견은 가피를 동반한 원형의 인설성 홍반성 반으로 특별한 증상은 호소하지 않았다(Fig. 3A). 조직 검사를 실시한 결과 기저양세포와 책상배열을 보이는 기저세포암의 소견과 함께 희고 큰 비정형의 세포로 구성된 편평세포암의 소견이 동시에 보이는 변형성 기저세포암(metatypical basal cell carcinoma)의 소견이 나타났다(Fig. 4A). 환자는 MAL을 이용하여 증례 1과 동일한 방법으로 일주일 간격으로 국소광역동요법

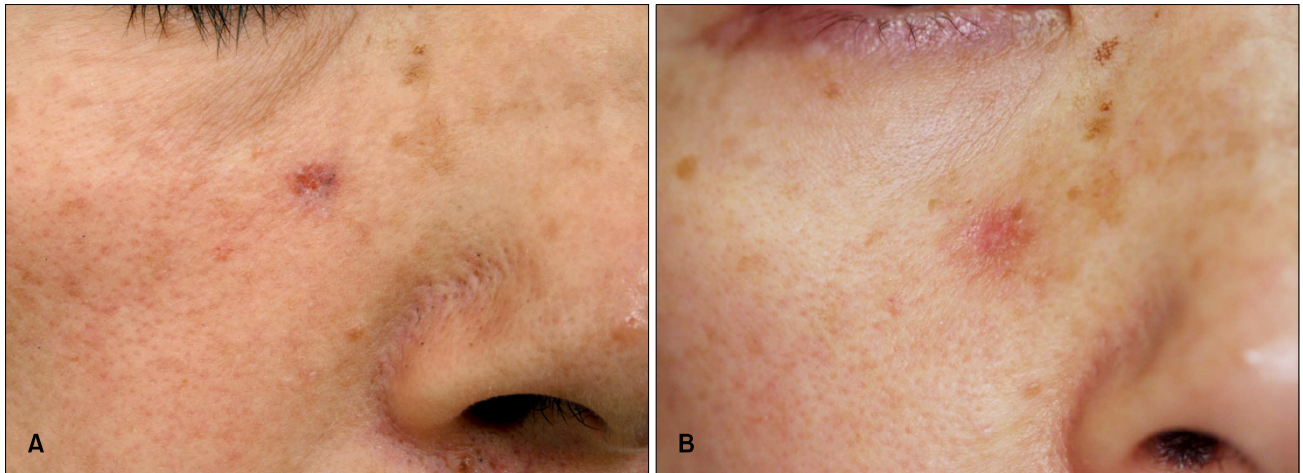


Fig. 3. Basal cell carcinoma of patient 2. (A) Before PDT, (B) After 2 sessions of PDT

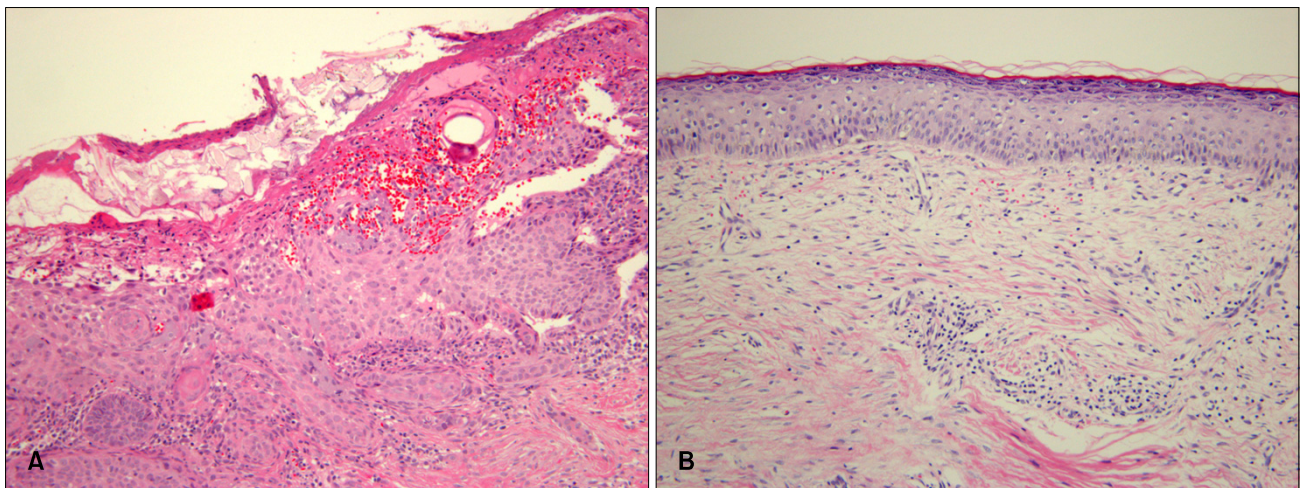


Fig. 4. Histopathologic changes. (A) Basal cell carcinoma with squamous differentiation, called metatypical basal cell carcinoma is shown before PDT. (B) Only dermal fibrosis with superficial perivascular lymphocytic infiltration is shown after PDT. No tumor cells are found in the section (H&E stain, $\times 100$).

을 시행하였다. 이 환자의 경우도 시술 동안과 시술 후 정도의 작열감과 통증을 호소하는 것 이외는 큰 부작용을 보이지 않았다. 두 번의 국소광역동요법 시행 후 3주 후 방문시 임상적으로는 기저세포암이 있던 자리에 홍반만 남아있고 임상적 호전이 관찰되었으며(Fig. 3B) 조직검사 소견 역시 기존의 변형성 기저세포암의 모습은 관찰되지 않아 치료가 잘 되었음을 확인하였다(Fig. 4B).

고 찰

최근 피부과의 많은 영역에서 치료목적으로 광역동요법이 많이 행해지고 있으며 그 분야는 종양과 같이 심각한 질환에서부터 피부감염, 염증성 피부질환, 여드름, 광화춘

에 이르기까지 다양해지고 있다⁵. 이러한 광역동요법에 사용되는 광과민제로는 대표적으로 5-ALA와 MAL이 있으나 치료에 있어 이 둘을 실제로 서로 비교한 연구는 아직 많이 보고되지는 않은 상태이다. MAL이 세포내에서 ALA로 변환되어 작용하는 것으로 알려져 있지만 ALA와 MAL은 그 화학적구조의 차이로 인해 다른 성질을 보인다. 즉 ALA는 친수성이고 흡수시 에너지가 필요한 능동적 운반(active transport)을 통해 들어가는 반면 MAL은 친지성이고 흡수시 에너지가 따로 요구되지 않는 수동적 확산(passive diffusion)을 이용한다⁶. 이러한 차이로 인해 실제로 한 연구에 따르면 광선각화증의 병변부와 비병변부에 ALA와 MAL을 도포하고 protoporphyrin IX의 발현을 보았을 때 ALA보다 MAL을 도포한 경우 발현이 더 높아 MAL

이 ALA보다 조직선택성이 높다고 하였다⁷. 이외에도 tape-stripped normal skin에 MAL을 사용한 경우 ALA보다 통증이 적다는 보고가 있어⁸ 광역동요법에 있어 MAL이 ALA보다 장점이 있다고 하였다⁸.

기저세포암에서 MAL을 이용한 광역동요법의 치료는 많은 연구가 되어왔으며 효과가 다른 치료법과 비슷하고 미용적 효과가 우수한 것으로 밝혀졌다. 먼저 59명의 환자의 310개의 표재, 결절기저세포암에 대한 단일 광역동요법의 후향적 연구에서 평균 35개월간의 추적관찰동안 89%의 완전관해를 보였으며 98%에서 미용적 만족도를 보였다⁹. 특히 이 연구에서 표재기저세포암의 완전관해율은 91%이었고 재발율은 9%인 반면 결절기저세포암의 경우는 두께가 얇은 경우 93%의 완전관해율과 7%의 재발율을 보이고 두께가 두꺼운 경우 86%의 완전관해율과 14%의 재발율을 보여 표재기저세포암과 두께가 얇은 결절기저세포암에는 MAL을 이용한 광역동요법의 효과가 비슷하게 효과적인 반면 두께가 두꺼운 결절기저세포암에는 효과가 다소 떨어지는 결과를 보였다. 본 증례의 경우 비록 한 증례의 조직소견이 변형성 기저세포암이기는 했지만 두 증례 모두 표재 내지는 두께가 얇은 결절기저세포암 소견을 보여 역시 기존의 보고대로 MAL을 이용한 광역동요법에 잘 반응하였다.

기저세포암의 치료에 있어 대표적인 치료방법인 수술적 방법과 MAL을 이용한 광역동요법을 비교한 문헌을 보았을 때 결절기저세포암에서 MAL을 이용한 광역동요법과 수술의 3개월간 완전관해율이 각각 91%와 98%로 거의 비슷하였고 60개월 후 재발율도 14%와 4% 정도로 광역동요법의 재발율이 크게 높지 않았다¹⁰. 표재기저세포암을 대상으로 한 광역동요법과 냉동치료와의 비교 연구에 있어서도 3개월간 완전관해율이 MAL을 이용한 광역동요법과 냉동치료가 각각 97%와 95%로 서로 큰 차이가 없었으며 미용적인 측면에서는 매우 좋은(excellent)과 좋은(good) 결과를 보인 환자가 MAL을 이용한 광역동요법의 경우 87%로 냉동치료를 한 경우의 49%보다 훨씬 뛰어난 결과를 보였다.

기저세포암에 있어서 광역동요법은 수술적 치료만큼 뛰어나고 외래에서 시행가능하며 다발성인 경우 치료가 쉽고 미용적인 만족도도 큰 치료이다. 이러한 광역동요법을 MAL을 이용하여 시행할 경우 아직 ALA를 사용한 경우와 직접적인 연구는 되어있지는 않으나 MAL이 조직침투력이 우수하고 병변선택성이 크며 실제 임상에서 환자들의 통증을 느끼는 정도가 ALA를 사용한 경우보다 덜해 최근에는 MAL을 많이 이용하고 있다. 더구나 표재기저세포암뿐만 아니라 결절기저세포암에서도 MAL을 이용한 광역동요법의 치료효과를 인정받았으며¹¹ 다양한 분야에서 ALA 대신 MAL을 이용한 광역동요법이 늘어날 것으로 생각된다.

저자들은 MAL을 이용한 광역동요법으로 치료된 기저세

포암 2예를 경험하며 이 치료가 기저세포암 치료에 효과적임을 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:452-457
2. Lee HN, Lee JD, Baek SC, Byun DG, Houh D. Clinical effects of photodynamic therapy in situ of the skin. *Korean J Dermatol* 1998;36:407-414
3. Lehmann P. Methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy: a review of clinical trials in the treatment of actinic keratoses and nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2007;156:793-801
4. Kim YJ, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Topical photodynamic therapy for treatment of basal cell carcinoma. *Korean J Dermatol* 2007;45:127-133
5. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R. Photodynamic therapy: update 2006. Part 2: Clinical results. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:439-451
6. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R. Photodynamic therapy: update 2006. Part 1: Photochemistry and photobiology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:293-302
7. Frisch C, Homey B, Stahl W, Lehmann P, Ruzicka T, Sies H. Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of delta-aminolevulinic acid methylester. *Photochem Photobiol* 1998;68:218-221
8. Wiegel SR, Stender IM, Na R, Wulf HC. Pain associated with photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid or 5-aminolevulinic acid methylester on tape-stripped normal skin. *Arch Dermatol* 2003;139:1173-1177
9. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolaevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol* 2001;145:467-471
10. Rhodes LE, de Rie M, Enstrom Y, Groves R, Morken T, Goulden V, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004;140:17-23
11. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:125-143